

〈特集：日本の治験の現状と課題〉

## 〈序と総説〉日本の治験制度とその変遷

新井 智子

### Clinical trial system and its development in Japan

Tomoko Arai

**Summary** The efficacy and safety information of investigational new drugs are collected in compliance with the Ministerial Ordinance on Good Clinical Practice for Drugs (GCP) in order to assure their ethics, reliability, and scientific precision. After the enforcement of the GCP in 1997, the number of clinical trials has markedly decreased in Japan, resulting in the demise of clinical trials. Furthermore, a virtual "valley of death" exists between basic and clinical research in Japan. Since the Japanese are weak in clinical research compared with basic research. The demise of clinical trials is the cause of drug-lag problems, which means that some drugs already on the market in foreign countries cannot be used in Japan, since they are not approved at home. The number of clinical trials has been increasing due to recent Clinical Trial Activation Plans established by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and by the Ministry of Health, Labour and Welfare. However, the number of clinical trials involving humans, investigator-initiated clinical trials, and multinational clinical trials remains low. Therefore, the activation of such trials is essential to fundamentally solving the drug-lag problem.

**Key words:** Clinical trials, Good Clinical Practice (GCP), New investigational drugs,  
Demise of clinical trials

#### I. 医薬品の開発プロセス

新薬の開発はおおよそ図1のような過程を経て行われる<sup>1)</sup>。まず基礎研究で見出された新規化合物をスクリーニングテストで篩いにかけて、選抜された薬の候補物質について、動物や細胞を用いてその有効性及び安全性を調べる「非臨床試験」が実施される。数種の非臨床試験の結果

から、ヒトに対して有効性及び安全性が期待できる薬の候補物質のみが「治験」への移行を許される。薬事法第14条第3項には、医薬品の製造販売承認の申請時には臨床試験の試験成績に関する資料を提出しなければならないこと、同法第2条第16項には、上記規定に基づく臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験を治験と呼ぶことが規定されている。これら

埼玉県立大学保健医療福祉学部健康開発学科  
〒343-8540 埼玉県越谷市三野宮820番地

Department of Health Sciences, School of Health and Social Services, Saitama Prefectural University, 820 Sannomiya, Koshigaya-shi, Saitama 343-8450, Japan

の薬事法上の規定に基づけば、治験とは、医薬品や医療機器の承認申請を目的として実施される、ヒトを対象とした試験と定義できる。治験は、一般的には第Ⅰ相・第Ⅱ相・第Ⅲ相の3つの段階から成り、各段階で安全性や有効性を確認しながらステップアップ方式で順次進められることが多い<sup>1,2)</sup>。①第Ⅰ相試験（臨床薬理試験）：ヒトを対象とした正に最初の試験（first-in-human試験）であり、抗癌剤のような例外を除き少数の健康成人を対象として、治験薬の体内動態・代謝・薬物相互作用・認容性等の検討が行われる。②第Ⅱ相試験（探索的試験）：少数の目的疾病患者を対象として行われる試験で、前期と後期に分けられる。前期第Ⅱ相試験は概念実証（proof of concept: POC）試験とも呼ばれ、治験薬を医薬品として開発しようというコンセプトが正しいか否かを検討する目的で、有効性と安全性が調査される。後期第Ⅱ相試験は用量設定試験とも呼ばれ、治験薬の至適用量の検討が行われる。③第Ⅲ相試験（検証的試験）：多数の目的疾病患者を対象として、治験薬の有効性・継続使用時の安全性等の検討が行われる。こうした治験における一連の過程で有効性と安全性が確認された薬の候補物質については、製薬企業が厚生労働大臣（実際には薬事法第14条の2に基づいて実務を担う医薬品医療機器総合機構；Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA）に新薬の製造販売の承認申請を行う。審査の結果、薬としての有効性・安全性が確認されると、医薬品としての販売が許可（承認）され、薬価が決定されて販売に至る。

さらに日本では、承認・販売後の医薬品に対して、様々な市販後調査の実施が義務づけられている<sup>3)</sup>。特に新規医薬品については承認カテゴリーに沿った再審査期間が設定され、その期間内に「使用成績調査」、「特定使用成績調査」、場合によっては「製造販売後臨床試験」の実施が義務付けられる（薬事法14条の4）。使用成績調査では、製薬会社が医薬品を使用する患者の条件を定めることなく、副作用による疾病等の種類別の発現状況・品質・有効性・安全性に関する情報が収集されるのに対し、特定使用成績調査では、調査対象を小児・高齢者・妊産婦・腎機能障害または肝機能障害有する患者・医薬品を長期に使用する患者・医薬品の使用条件が定められた患者に限定して情報が収集される。これらの調査は、新規医薬品が一度販売されると、治験時に比べてその使用患者数が急激に増加すると共に、使用患者の状況も多様化する結果、治験段階では判明しなかった重篤な副作用が発現することもあることから、その情報を収集してより安全な使用法を共有することを目的としている<sup>4)</sup>。使用成績調査や特定使用成績調査の他に、場合によっては製造販売後臨床試験が課せられることもある。製造販売後臨床試験は「第Ⅳ相試験（治療的使用）」とも呼ばれ、治験や使用成績調査の成績から得られた推定等を検証する目的や、日常診療における医薬品の使用状態下では得られない品質・有効性・安全性に関する情報を収集する目的で行う臨床試験であり、その医薬品の最適な使用方法を明らかにする上で重要な役割を担っている。

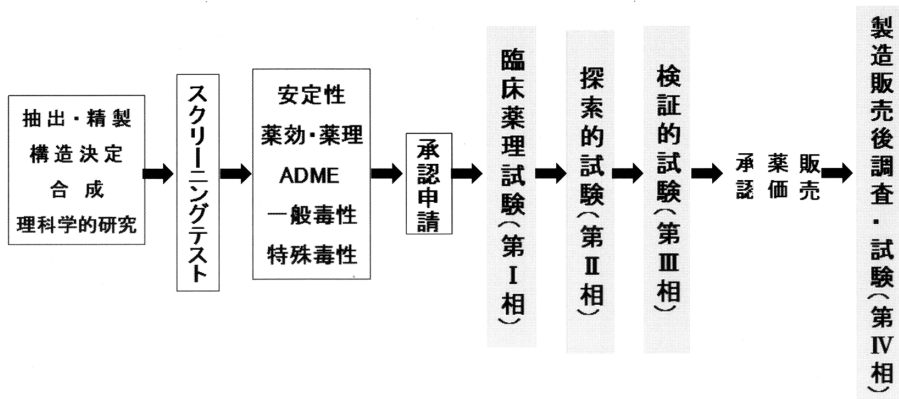


図1 医薬品開発の流れ

## Ⅱ. 医薬品開発に伴って実施される 試験・調査の位置づけと関連法規

医療における疾病の予防方法、診断方法や治療方法の改善、疾病原因や病態の理解、患者の生活の質の向上を目的として実施される研究で、ヒトを対象とするものは「臨床研究」と呼ばれ、研究スタイルの違いにより「介入研究」と「観察研究」に分類される<sup>5,6)</sup>。臨床研究のうち介入研究のスタイルをとる研究は「臨床試験」と呼ばれる。

治験は、医薬品や医療機器の承認申請を目的として実施される、ヒトを対象とした試験であるから、臨床試験に分類される。同様に、通常診療では得られない情報を収集する目的で実施される製造販売後臨床試験もこのカテゴリーに分類される。使用成績調査や特定使用成績調査は、介入行為を伴わずに臨床で得られた情報を収集する調査であり、観察研究スタイルの臨床研究に分類される。表1に示すように、実施する試験や調査の種類によって遵守すべき法律や指針が異なることから、研究分類の枠組みをしっかりと念頭に置いた正確な用語の使用が望まれる。

医薬品の治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(Good Clinical Practice: GCP省令)に、(特定)使用成績調査と製造販売後臨床試験は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(Good Post-marketing Study Practice: GPSP省令)に、各々準

拠して実施されなければならない<sup>7,8)</sup>。特に製造販売後臨床試験の場合、GPSP省令によってGCP省令も順守して実施すべきことが規定されている。

現在の医薬品GCP省令の基となっているのは、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」として平成元年に発令された厚生労働省の局長通知(旧GCP)であり、平成8年の薬事法改正によって厚生省令として位置づけられた。その後、日米欧医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization: ICH)が設立され、三極共通の臨床試験実施基準(ICH-GCP)が制定されたのを受けて、平成9年3月には、旧GCPをICH-GCPに準拠するように改正した「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(新GCP)が公布され、同年4月から施行された。新GCPは、被験者の人権と安全性を確保し(倫理性)、臨床試験のデータが科学的に信頼できるものであること(科学性、信頼性)を保証する目的で定められており、旧GCPとは以下の4点で大きく異なる<sup>9)</sup>。①被験者から治験参加の同意を得る際に、文章による同意を義務付けたこと、②権限が強かった治験総括医師制を廃止し、代わりに治験責任医師を置いたこと、③治験依頼者の責任範囲を拡大・強化したこと、④治験審査委員会の機能の充実を図ったこと。

新GCPは現在までに数回改正されているが、特に平成15年にはこれまで実施されてきた「企業治験」の他に「医師主導治験」という新たなカテゴリーの導入と、それへのGCP省令の適用という大きな改正が行われた。また平成20年には

表1 臨床試験の分類と順守すべき規準

使用医薬品	試験の分類	遵守すべき実施規準	
未承認医薬品	企業主導治験 医師主導治験	医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)	薬 事 法
適用外医薬品			
承認医薬品	製造販売後 臨床試験	医薬品の製造販売後の調査および 試験の実施の基準 (GPSP)	
	使用成績調査		
	特定使用成績調査		
	臨床試験	臨床研究倫理指針	

実施医療機関毎に治験審査委員会（Institutional review board: IRB）を設置しなければならないとする規定が改正され、意見を聞くIRBを選ぶことが可能になった。これにより、IRBの自施設設置原則が撤廃された<sup>9)</sup>。

### Ⅲ. 治験の実施に関わる組織

治験の実施に関与する組織について図2に示した。通常、企業治験の場合、治験の実施に関与する組織は主として医療機関・治験審査委員会・製薬企業・厚生労働省である。実際には、新薬開発に伴って発生する厚生労働省の実務の殆どが医薬品医療機器総合機構に委託されている。医療機関は被験者をリクルートして治験薬の使用・調査を行う主体であり、製薬企業は治験薬を提供して必要なデータや情報を収集する主体である。医薬品医療機器総合機構は、治験のデザインや申請資料に関する対面相談、治験薬に関する安全性情報の一元的な収集と管理、治験がGCP省令に沿って適切に実施されているかの実地および書面調査、承認申請された製品の有効性や安全性に関する審査などを行っている。

近年では、治験を実施する医療機関や製薬企業の業務を支援する企業が多数設立されている。医療機関から業務委託を受ける企業は「治験実施施設支援機関（Site management organization:

SMO)」、製薬企業から業務委託を受ける企業は「開発業務受託機関（Contract research organization: CRO）」と呼ばれている。SMOは医療機関との契約に基づき、主に治験コーディネータ（Clinical research coordinator: CRC）や治験事務局の業務を受託する。SMOの出現によって、過去に治験の実績が乏しく、ノウハウを蓄積できていない医療機関でも、人員の増加を図ることなく比較的容易に治験を実施する体制を整えることが可能となった。またCROは製薬企業との契約に基づき、治験実施計画書の作成や症例登録などの事務的業務のほか、clinical research associates: CRAとして医療機関の治験実施状況全般をモニターする業務などを請け負う。CROの出現は、製薬企業にとって急激かつ一時的な治験関連業務の増大に人員の増加を図らずして対処できる道を開いた。

### Ⅳ. 治験中に得られる安全性情報の取り扱い

治験期間中は、治験薬との因果関係を問わず、治験薬を投与された被験者に生じたすべての疾病又はその兆候（「有害事象」）が調査対象となる。有害事象のうち、治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できないものは「副作用」と呼ばれ、有害事象と副作用は、上記定義に基づき厳密に区別して使用されているため、

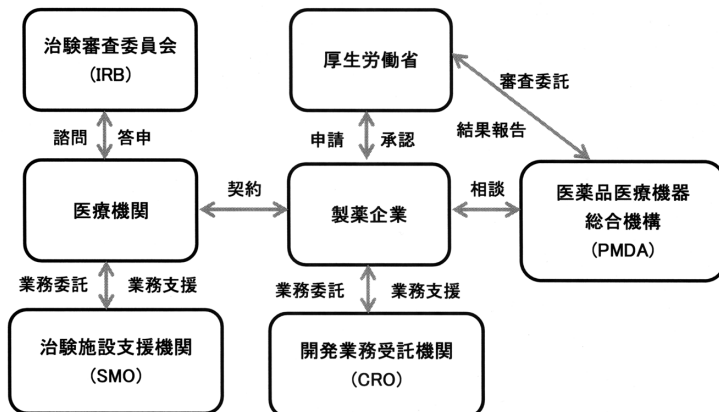


図2 治験に関与する組織

表2 治験期間中の有害事象・副作用報告制度

報告義務者	報告先	種別	予測可能性	重篤性	報告期限	根拠規定
治験責任医師	治験依頼者 実施医療機関の長	有害事象	不問	重篤	直ちに	GCP 第 48 条
治験依頼者	厚生労働大臣	副作用	未知	死亡・死亡につながるおそれ	7 日	薬事法 80 条の 2 薬事法施行規則 273 条
			既知		15 日	
	未知		その他重篤	直ちに	薬事法 80 条の 2	
	既知					6 ヶ月毎

注意が必要である。

有害事象の中でも、①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの、④永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、⑤先天異常を来すもの、のいずれかに該当する場合は特に「重篤な有害事象」と呼ばれ（薬事法施行規則第273条）、治験期間中に被験者に当該事象の発生を認めた場合には、治験責任医師が直ちに医療機関の長と治験依頼者に通知することが義務づけられている（GCP省令第48条）。

上記は治験を実施する責任医師に課せられた報告義務であるが、治験依頼者である製薬企業には入手した安全性情報に関して、当該治験に参加している実施医療機関の長及び治験責任医師への報告義務と厚生労働大臣への報告義務の2つが課せられている。まず、実施医療機関側への報告は、「未知で重篤な副作用」であれば直ちに、「重篤な副作用」の全てに関して半年毎に、各々実施すべきことがGCP省令第20条に規定されている。次に、厚生労働大臣への報告は、「未知で重篤な副作用のうち死亡もしくは死亡につながるおそれのある場合」には7日以内、「上記以外の未知で重篤な副作用」と「既知で重篤な副作用で、死亡もしくは死亡につながるおそれのある場合」には15日以内に、各々報告すべきことが薬事法第80条の2と薬事法施行規則第273条に規定されている（表2）。

このような治験中の安全性情報に関する報告義務の規定は、発生事象に応じた迅速かつ確実な報告体制を実現し、被験者の安全性や治験の倫理性・信頼性を確保する上で重要な制度となっている。

## V. 治験の空洞化とドラッグ・ラグ

医学研究という視点に立ってみると、日本は従来から基礎研究には強いが、臨床研究には弱いことが指摘されている。実際、主要研究雑誌に掲載された国別の基礎研究論文数をみると、日本は1993年から2011年の間で世界第3～6位と上位を維持しているのに対し、臨床研究論文数は1993年から1997年で世界第12位、その後年々順位を下げ、2008年から2011年では世界第25位となって中国にも抜かれている<sup>10)</sup>。一方、小野塚によれば2009年8月までに世界で発売された医薬品を作用機序で分類し、その中で特許の優先権主張年が最も早い347品目（New Class医薬品）の国別創出数を見ると日本は米国に次いで世界2位であった。さらに2008年の世界売上高上位300品目の医薬品を作用機序で分類し、その中で最も売上高の高い115品目（Best in Class医薬品）の創出数をも日本は世界第2位であった<sup>11)</sup>。このように日本は優れた医薬品を開発する高い能力を有しているものの、それを用いた臨床研究を実施する力が弱く、日本が創出国である革新的医薬品においてさえ臨床開発が海外で先行する現状があり、我が国においては基礎研究と臨床研究との間に「死の谷」が存在すると言われている。

治験に関しては平成9年の新GCP施行により、大部分の医療機関では新GCPに沿った治験実施体制を整備することができずに治験の実施が困難になったことや、それまで口頭で行っていた同意説明を文章で実施しなければならなくなったこと等によって治験全体の実施スピードが大幅に低下し、図3に示すように日本国内の治験実施数が激減した<sup>2)</sup>。こうした治験が実施できな

い状況を打開するため、日本の製薬企業は海外で治験を実施し、その海外データを日本人に対して外挿可能であることを示す「ブリッジング試験」を選択することが多くなった<sup>12)</sup>。本方法は、ある意味無駄なコストの削減につながるとも考えられるが、一方で日本での当該医薬品の承認は確実に海外より遅れることになるのみならず、日本国内で治験段階での新薬に関する知見を蓄積する機会を奪うことにつながるというデメリットを内包している。

医療機関でGCP省令に基づいた治験実施体制の整備がなされた後も、日本では治験の事務手続きが煩雑で、症例登録のスピードも遅く、かつコストが非常に高いことが指摘されてきた。近年は隣国の韓国や中国も臨床試験の実施体制を強化してきたため、日本で実施するよりもずっと低コストかつスピーディに治験が進むようになっており、もはやアジア人における治験データの集積に日本は不要（Japan Nothing）とすら言われている。こうした種々要因によって、新GCP施行後、日本の治験実施数が大幅に落ち込む「治験の空洞化」が浮き彫りになった。

基礎研究と臨床研究との間の「死の谷」の存在や「治験の空洞化」によってもたらされるわ

が国における臨床研究の遅れは、海外で市販されて普通に使用できる医薬品でも日本では未承認のために使用できないという国民への不利益をもたらしており、「ドラッグ・ラグ」として大きな問題となっている。

## VI. 治験活性化に向けた対策と課題

ドラッグ・ラグの問題を解消するために、文部科学省と厚生労働省が協力して平成15年～18年にかけて「全国治験活性化3カ年計画」を実施し、大規模治験ネットワークの構築、CRCの養成、国民に対する治験の啓蒙活動、企業の負担軽減、医師主導治験の制度化などの取り組みが行われた。平成19年からは「新たな治験活性化5カ年計画」を策定し、引き続き治験実施体制のさらなる強化が図られ、治験関連書類への統一書式の導入、治験審査委員会（IRB）の外部委託化、安全性情報報告義務の緩和等が制度化された<sup>9,13)</sup>。

このような治験活性化に向けた対策によって、近年の我が国の治験実施数は増加傾向を示し（図3）、ドラッグ・ラグの問題も改善の兆しが見えてはいるが、未だその根本的な解消には至

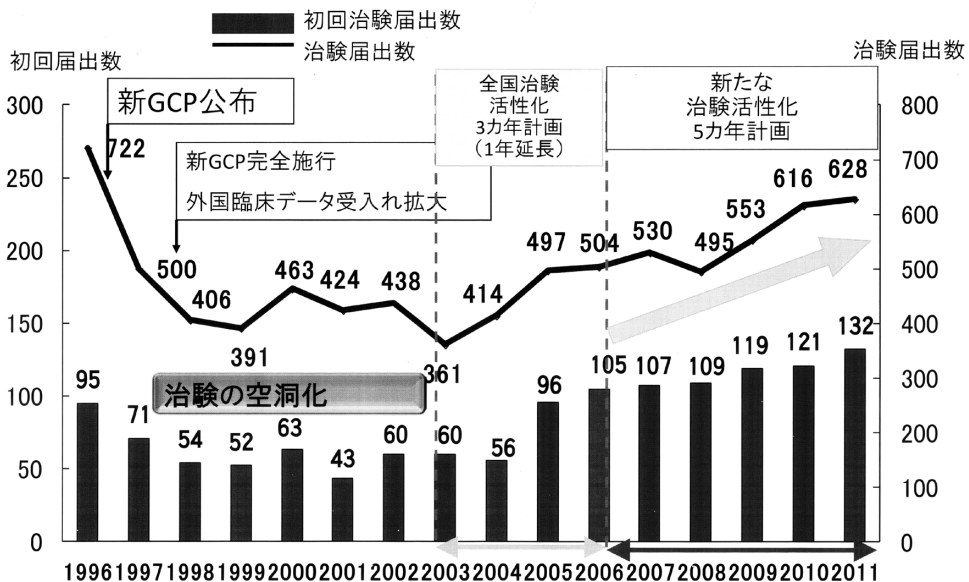


図3 医薬品の治験届出数の推移  
 (文部科学省・厚生労働省 第1回臨床研究・治験活性化ワーキンググループ資料1-1より引用)

っていない。日本で開発した医薬品の治験が海外で先行して実施されることがないように、①治験の最初のステップである第Ⅰ相試験の実施体制を整備すること、②我が国が得意とする基礎研究を臨床研究に結び付ける医師主導治験を活性化すること、③1つの治験に複数の国が参加して共通の治験実施計画書に従って同時に実施する国際共同治験への参加を促進することの3点が強く望まれる。

## Ⅶ. おわりに

「新たな治験活性化5カ年計画」は今年で最終年度を迎えるが、すでに次期「臨床研究・治験活性化5カ年計画2012」が立案され、今後5年間で、日本発の革新的医薬品の創出に向けて、特に初期段階の臨床研究や基礎と臨床をつなぐ橋渡し研究、日本主導型のグローバル臨床研究の推進が目標に掲げられている。本特集では「臨床研究・治験活性化5カ年計画2012」でまさに強化の対象となり、今後の日本の医薬品事情に大きな影響を及ぼすと考えられる各種臨床試験について、各分野の先生方にご解説頂いた。第Ⅰ相試験については三好先生、医師主導治験については山本先生、国際共同治験については栢森先生の稿を参照されたい。本特集が医薬品開発分野における皆様の理解を少しでも深めることに貢献できれば幸いである。

## 文献

- 1) 日本医師会編, 高久史磨監修; 西岡 清: 治験と医薬品の開発. 臨床試験のABC, 16-21, 医学書院, 東京 (2007)
- 2) 植田英治: わが国の治験の現状と問題点. モダンメディア, 50(2): 34-37, 2004.
- 3) 日本製薬工業協会: 医薬品の製造販売後の調査等と安全管理. 日本の薬事行政2012.3, 104-125 (2012)
- 4) 内山明好: 製造販売後調査の有効活用について. 臨床薬理, 40(4): 183S-184S, 2009.
- 5) 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針 第3用語の定義 (2009).
- 6) 黒川達夫: 臨床研究と治験をめぐる最近の話題. 日薬理誌, 138: 244-247, 2011.
- 7) 竹澤正行: 臨床試験の実施の基準 (GCP). 日薬理誌, 138: 205-208, 2011.
- 8) 西村(鈴木)多美子: 医薬品の信頼性と安全性の確保とGood Clinical Practice. REAJ誌, 33(2): 68-75, 2011.
- 9) 後澤乃扶子: 新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに基づく現状と課題. 保健医療科学, 60(1): 3-7, 2011.
- 10) 辰巳邦彦: 主要基礎・臨床医学論文掲載数の国際比較. 政策研ニュース, 35: 48-49, 2012.
- 11) 小野塚修二: 革新的な医薬品の創出国と創出企業の国籍-New Class, Best in Classの医薬品からみた分析-. 政策研ニュース, 29: 16-19, 2010.
- 12) 上坂浩之: 医薬の世界同時開発と多地域試験. 保健医療科学, 60(1): 18-26, 2011.
- 13) 田宮憲一: 政府の政策 日本発の革新的新薬の早期創出のために. Drug Delivery system, 26(2): 126-134, 2011.